

Phd2遺伝子欠損によるHIF経路活性化が持続性トレーニングの効果に与える影響

著者	布宮 亜樹
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17437号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00122142

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 Phd2 遺伝子欠損による HIF 経路活性化が持久性トレーニングの効果に与える影響

東北大学大学院医学系研究科 医科学 専攻

機能医科学 講座 運動学 分野

学籍番号 B3MD5090 氏名 布宮 亜樹

プロリン水酸化酵素 2 (PHD2) は生体内酸素センサーとして知られる水酸化酵素で、低酸素誘導因子 (HIF) の分解制御における中心的役割を担う。通常酸素濃度環境下では、PHD2 の働きにより HIF は活性を示さない。一方で身体が低酸素環境に暴露されると、PHD2 が酵素活性を失うため、分解を免れた HIF が標的遺伝子群の転写を開始し、低酸素応答と呼ばれる一連の生体防御応答が亢進する。低酸素応答に含まれる赤血球産生・血管新生は、酸素運搬や酸素取り込みを向上させることから、持久性トレーニングの効果を増強させるのではないかと考えられ、スポーツ医学の分野において注目を集めてきた。しかし、高地・低酸素トレーニングに期待される効果を科学的に検証した例は少なく、その効果については未だに議論が続いている。また、プラセボ効果が影響を与える可能性も報告され、心理的な影響を排除した分子生物学的手法による検証が求められている。そこで本研究では、*Phd2* 遺伝子を欠損することで HIF 経路が恒常的に活性化するマウスを用い、HIF 経路の活性化が持久性トレーニング効果を向上させるとの仮説のもと検証を行った。本研究の目的は、*Phd2* 遺伝子コンディショナルノックアウトマウスに持久性トレーニングを行わせ、HIF 経路の活性化が持久性トレーニングの効果へ与える影響を分子生物学的視点から解明することとした。*Phd2^{fl/fl}* マウス (コントロール) 及び、*Phd2^{fl/fl}/ROSA26^{Cre-ERT2}* マウス (*Phd2* cKO) を運動群と非運動群に分け、運動群には 4 週間の持久性走トレーニングを行わせた。4 週間のトレーニング期間の前後に全てのマウスに対して、持久性運動能力テストを実施し、走行持続時間を計測した。*Phd2* cKO マウスでは PHD2 欠損に伴う HIF の安定化により、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度が上昇した。また、*Phd2* cKO マウスの骨格筋においては毛細血管数が増加した一方で、骨格筋線維への酸素供給の指標とされる筋線維あたりの毛細血管数は、遺伝子型に関わらず持久性トレーニングによって増加した。これに加え、HIF 経路の活性化により好氣的代謝が抑制されたが、持久性トレーニングを行うことによって好氣的代謝能力が回復することが明らかになった。持久性トレーニングによる走行時間の増加量は PHD2 の欠損により 1.57 倍に向上し、HIF 経路の活性化が持久性トレーニングの効果を向上させることが示唆された一方で、トレーニングを行わない場合 PHD2 を欠損していても持久性運動能力は向上しないことが示された。これらの結果から、低酸素応答によって酸素運搬能力を高めることと、トレーニングによって骨格筋における酸素供給能力及び酸素利用能力を高めることの 2 条件が、持久性運動能力を効率良く向上させることが明らかになり、低酸素トレーニングの効果が立証された。